

L4 ANSWER 14 OF 36 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS  
 AN 1987:576064 CAPLUS  
 DN 107:176064  
 TI Preparation of imidazo[1,2-a]pyridines and imidazo[1,5-a]pyrimidines as  
 cardiotonics  
 PA Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 23 pp.  
 CODEN: JKXXAF

DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 62135473	A2	19870618	JP 1986-290820	19861205
PRAI	GB 1985-30144		19851206		
OS	CASREACT 107:176064				

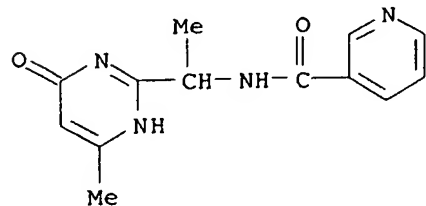
AB The title compds. [I; R1 = H, alkyl; R2 = H, halo, OH, alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino; R3 = H, alkyl; R4 = (un)substituted heterocyclyl; X = N, CH; provided R3 = alkyl when R1 = H, R2 = H or alkoxy and R4 = alkoxy-2-pyridyl] were prep'd. as cardiotonics. A mixt. of 2.73 g 1-(2-pyridyl)ethylamine-AcOH and 7.5 mL Me3SiOCMe:NSiMe3 in CH2Cl2 was stirred for 15 min and 2.49 g isonicotinic acid was added to the resulting mixt. at 15.degree. and the mixt. was stirred for 1 h to give 1.35 g N-[1-(2-pyridyl)ethyl]isonicotinamide (II). A mixt of 3.4 g II and 50 mL POCl3 was refluxed for 2 h to give 0.75 g I (R1 = R2 = H, R3 = Me, R4 = 4-pyridyl, X = CH). This increased max dp/dt value of blood pressure in dog left ventricle by 94% at 1.0 mg/kg i.v.

IT 110859-74-0P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)  
 (prepn. and cyclization of, imidazopyrimidine deriv. from)

RN 110859-74-0 CAPLUS

CN 3-Pyridinecarboxamide, N-[1-(1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)ethyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)

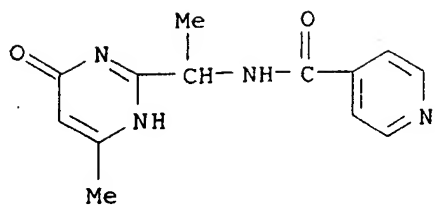


IT 110859-73-9P 110859-75-1P 110859-76-2P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
 (prepn. of, as intermediate for cardiotoxic imidazopyrimidine deriv.)

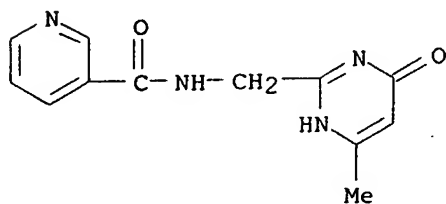
RN 110859-73-9 CAPLUS

CN 4-Pyridinecarboxamide, N-[1-(1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)ethyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



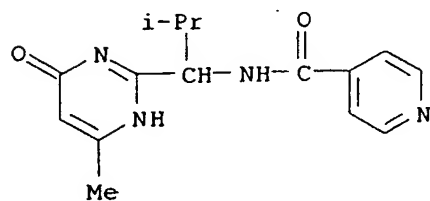
RN 110859-75-1 CAPLUS

CN 3-Pyridinecarboxamide, N-[(1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)methyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 110859-76-2 CAPLUS

CN 4-Pyridinecarboxamide, N-[1-(1,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)-2-methylpropyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



## ⑫ 公開特許公報(A) 昭62-135473

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和62年(1987)6月18日  
 C 07 D 471/04 1 0 8 6664-4C  
 A 61 K 31/435 ABP  
 31/505 ABN  
 C 07 D 487/04 1 4 4 7169-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全23頁)

⑮ 発明の名称 イミダゾール縮合複素環化合物

⑯ 特 願 昭61-290820

⑰ 出 願 昭61(1986)12月5日

優先権主張 ⑱ 1985年12月6日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8530144

㉑ 発 明 者 高 谷 隆 男 川西市水明台1-5-87  
 ㉒ 発 明 者 高 杉 寿 大阪市住之江区浜口西1-14-33  
 ㉓ 発 明 者 西 野 重 孝 吹田市泉町4-15-20  
 ㉔ 発 明 者 井 上 善 一 尼崎市下食満字南台233-3  
 ㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地  
 ㉖ 代 理 人 弁理士 青 木 高

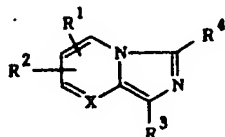
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

イミダゾール縮合複素環化合物

## 2. 特許請求の範囲

一般式



[ 式中、 $R^1$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルテオ基または低級アルキルアミノ基、 $R^3$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^4$  は置換基を有していてもよい複素環式基、X は N または CH をそれぞれ意味する。ただし  $R^1$  が水素原子、 $R^2$  が水素原子または低級アルコキシ基、 $R^4$  が低級アルコキシで置換されていてもよい 2-ピリジル基、および X が CH のとき、 $R^3$  は低級アルキル

基である]

で示されるイミダゾール縮合複素環化合物およびその塩類。

## 3. 発明の詳細な説明

[ 産業上の利用分野 ]

この発明は、強心作用を有する新規なイミダゾール縮合複素環化合物に関するものであり、医療の分野で利用される。

[ 従来の技術 ]

ある種のイミダゾ[1,5-a]ピリミジン化合物として特開昭60-19789号公報およびケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin) 第31巻、第2540~2551頁(1983年)に記載のものが知られている。

また、ある種のイミダゾ[1,5-a]ピリジン化合物としてジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランス (Journal of the Chemical Society Perkin Trans 1) 第78~81頁(1981年)およびジャー

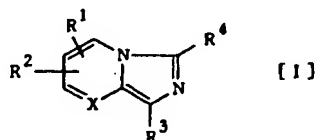
ナル・オブ・ケミカル・リサーチ (Journal of Chemical Research) 第1341~1350頁(1983年)に記載のものが知られている。

しかしながら、上述に記載のこれらの化合物が強心作用を有することはまったく知られていない。

この発明は、強心作用を有する新規なイミダゾール縮合複素環化合物を提供することを目的とするものである。

[ 問題点を解決するための手段 ]

この発明の目的化合物であるイミダゾール縮合複素環化合物は、次の一般式〔I〕で示される。

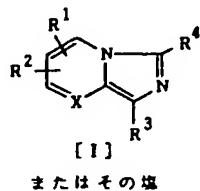
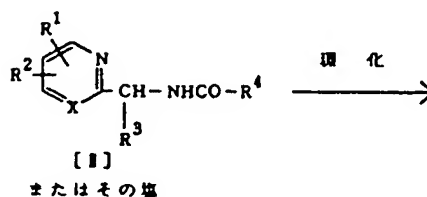


[ 式中、 $R^1$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキ

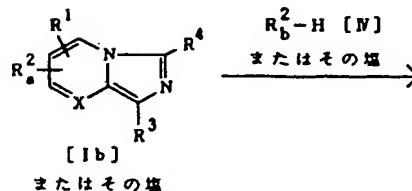
ルテオ基または低級アルキルアミノ基、 $R^3$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^4$  は置換基を有していてもよい複素環式基、XはNまたはCHをそれぞれ意味する。ただし、 $R^1$  が水素原子、 $R^2$  が水素原子または低級アルコキシ基、 $R^4$  が低級アルコキシで置換されていてもよい2-ピリジル基、およびXがCHのとき、 $R^3$  は低級アルキル基である]

この発明の目的化合物〔I〕およびその塩類は、次の製造法によって製造することができる。

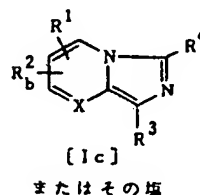
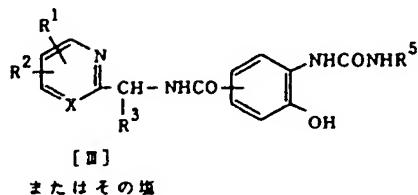
#### 製造法 1



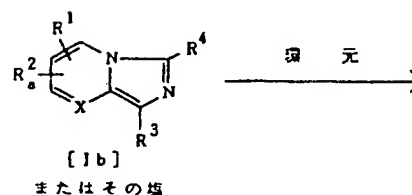
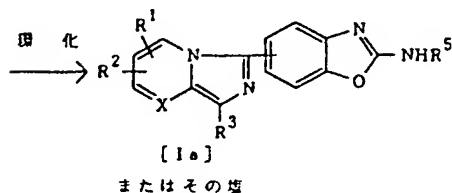
#### 製造法 3

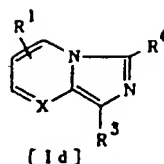


#### 製造法 2



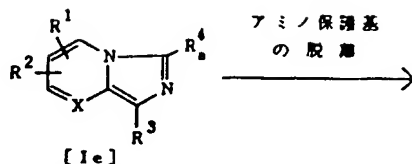
#### 製造法 4



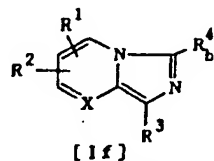


またはその塩

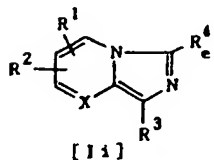
## 製造法 5



またはその塩



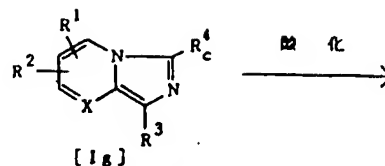
またはその塩



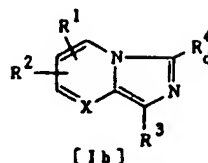
またはその塩

[式中、 $R^2_a$  はハロゲン原子、 $R^2_b$  は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルキルアミノ基、 $R^4_a$  は置換基を有していてもよい、保護されたアミノを有する複素環式基、 $R^4_b$  は置換基を有していてもよい、アミノを有する複素環式基、 $R^4_c$  は置換基を有していてもよい、低級アルキルチオを有する複素環式基、 $R^4_d$  は置換基を有していてもよい、低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスルホニルを有する複素環式基、 $R^4_e$  は置換基を有していてもよい、ヒドロキシを有する複素環式基、 $R^5$  は低級アルキル基をそれぞれ意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $X$  はそれぞれ前と同じ意味である。]

## 製造法 6

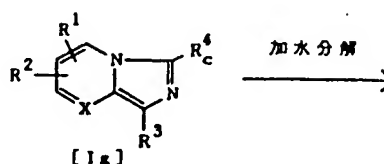


またはその塩



またはその塩

## 製造法 7



またはその塩

この明細書中の記載における種々の定義の好適な例を以下詳細に説明する。

「低級」とは、特に断りのない限り、炭素原子 1～6 個を有する基を意味する。

好適な「低級アルキル基」としては、直鎖状または分鎖枝状のものであり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられ、そのうちより好ましいものは、 $C_1 - C_4$  アルキル基である。

好適な「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられ、そのうちより好ましいのは  $C_1 - C_4$  アルコキシ基である。

好適な「低級アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第三級ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ

等が挙げられ、そのうちより好ましいのはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルチオ基である。

好適な「低級アルキルアミノ基」としては、モノ-またはジ-低級アルキル置換のアミノ基であり、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ等が挙げられ、そのうち、より好ましいのは、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノ基である。

好適な「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素または沃素である。

好適な「複素環式基」としては、酸素原子、イオウ原子および窒素原子から選択されたヘテロ原子少なくとも1個を含む飽和または不飽和単環式または多環式複素環式基が挙げられる。

好ましい複素環式基としては、

例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリオ、ピラゾリル、ピラゾリオ、ピリジル【例えば、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル】、ピリジンN-オキシド、ピ

リジンN-オキシド、1H-2-(1-ピリンジニル)、1H-2-(2-ピリンジニル)、1H-2-(2-ピリンジニル)、6,7-ジヒドロ-5H-1-(1-ピリンジニル)、6,7-ジヒドロ-5H-1-(2-ピリンジニル)等の窒素原子1~5個を含む不飽和縮合複素環式基；

例えば、オキサゾリル、オキサゾリオ、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリオ等の酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えば、モルホリノ、シドノニル等の酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を含む飽和3~8員複素単環式基；

例えば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル等の酸素原子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和縮合複素環式基；

例えば、チアゾリル【例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリルおよび5-チアゾリル】、チアゾリオ、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリオ、ジヒドロチアジニル等のイオウ原

子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピベリジノ、ピベラジニル等の窒素原子1~4個を含む飽和3~8員複素単環式基；

例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリオ、キノリル、キノリニル、イソキノリル、イソキノリニル、インダゾリル、インダゾリオ、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、ジヒドロトリアゾロピリダジニル、1H-1-(1-ピリンジニル)、5H

1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えば、チアゾリジニル等のイオウ原子1~2個および窒素原子1~3個を含む飽和3~8員複素単環式基；

例えば、チエニル等のイオウ原子1~2個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾチアジアゾリル等のイオウ原子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和縮合複素環式基；

例えば、フリル等の酸素原子1個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えば、オキサチオニル、オキサチエニル等の酸素原子1個およびイオウ原子1~2個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えば、ベンゾチエニル等のイオウ原子1~2個を含む不飽和縮合複素環式基；

例えば、ベンズオキサチエニル等の酸素原子1個およびイオウ原子1~2個を含む不飽和縮合複素環式基；

例えば、フリル等の酸素原子1個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えば、オキサチオニル、オキサチエニル等の酸素原子1個およびイオウ原子1~2個を含む不飽和3~8員複素単環式基；

例えば、ベンゾチエニル等のイオウ原子1~2個を含む不飽和縮合複素環式基；

例えば、ベンズオキサチエニル等の酸素原子1個およびイオウ原子1~2個を含む不飽和縮合複素環式基；

置換基等が挙げられる。

上述の複素環式基は、例えばハロゲン、低級アルキル、アミノ、ヒドロキシ、低級アルキルアミノ、オキソ、保護されたアミノ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル等の適当な置換基を有していてもよい。その置換基のうち、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級アルキルチオについては前述の例示のものと同様のものが挙げられる。

保護されたアミノの好適な例としては、例えば低級アルカノイルアミノ〔例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等〕等のアシルアミノのような慣用のものが挙げられる。

低級アルキルスルフィニルの好適な例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、第三級ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等が挙げられ、そのうちより好ましいのは $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニルである。

オキサゾリル〔例えば2-メチルアミノベンズオキサゾリル、2-エチルアミノベンズオキサゾリル等〕、低級アルキルおよびオキソで置換されているベンゾチアゾリル〔例えば3-低級アルキル-2-オキソベンゾチアゾリル（例えば3-メチル-2-オキソベンゾチアゾリル、3-エチル-2-オキソベンゾチアゾリル、3-プロピル-2-オキソベンゾチアゾリル等）等〕、アミノおよび低級アルキルで置換されているビリミジニル〔例えば、2-アミノ-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-アミノ-4-メチルビリミジニル、2-アミノ-4-エチルビリミジニル、2-アミノ-4-プロピルビリミジニル等）等〕、保護されたアミノおよび低級アルキルで置換されているビリミジニル〔例えば、2-低級アルカノイルアミノ-4-低級アルキルビリミジニル（例えば2-アセチルアミノ-4-メチルビリミジニル、2-アセチルアミノ-4-エチルビリミジニル、2-プロピオニルアミノ-4-メチルビリミジニル等）のような2-アシルア

低級アルキルスルホニルの好適な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、第三級ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられ、そのうちより好ましいのは $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルである。

「置換基を有していてもよい複素環式基」の好適な例としては、ビリジル、ハロビリジル〔例えばクロロビリジル、プロモビリジル、フルオロビリジル等〕、低級アルキルビリジル〔例えば、メチルビリジル、エチルビリジル、プロピルビリジル、イソプロピルビリジル、ブチルビリジル等〕、保護されたアミノで置換されているビリジル〔例えば低級アルカノイルアミノビリジル（例えばアセチルアミノビリジル、プロピオニルアミノビリジル等）のようなアシルアミノビリジル等〕、アミノビリジル、低級アルキルアミノベンズオキサゾリル〔例えば、2-低級アルキルアミノベンズアミノ-4-低級アルキルビリミジニル等〕、低級アルキルチオおよび低級アルキルで置換されているビリミジニル〔例えば、2-低級アルキルチオ-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-メチルチオ-4-メチルビリミジニル、2-エチルチオ-4-メチルビリミジニル、2-プロピルチオ-4-メチルビリミジニル、2-メチルチオ-4-エチルビリミジニル等）等〕、低級アルキルスルフィニルおよび低級アルキルで置換されているビリミジニル〔例えば、2-低級アルキルスルフィニル-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-メチルスルフィニル-4-メチルビリミジニル、2-エチルスルフィニル-4-メチルビリミジニル、2-プロピルスルフィニル-4-メチルビリミジニル、2-メチルスルフィニル-4-エチルビリミジニル等）等〕、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルで置換されているビリミジニル〔例えば、2-低級アルキルスルホニル-4-低級アルキルビリミジニル（例えば、2-メチルスルホニル-4-メチルビリミジニル、

2-エチルスルホニル-4-メチルピリミジニル、2-プロピルスルホニル-4-メチルピリミジニル、2-メチルスルホニル-4-エチルピリミジニル等)等]、ヒドロキシおよび低級アルキルで置換されているピリミジニル[例えば、2-ヒドロキシ-4-低級アルキルピリミジニル(例えば、2-ヒドロキシ-4-メチルピリミジニル、2-ヒドロキシ-4-エチルピリミジニル等)等]、低級アルキルおよび低級アルキルアミノで置換されているチアゾリル[例えば4-低級アルキル-2-低級アルキルアミノチアゾリル(例えば4-メチル-2-メチルアミノチアゾリル、4-エチル-2-メチルアミノチアゾリル等)等]などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい、保護されたアミノを有する複素環式基」、「置換基を有していてもよい、アミノを有する複素環式基」、「置換基を有していてもよい、低級アルキルチオを有する複素環式基」、「置換基を有していてもよい、低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスル

ホニルを有する複素環式基」および「置換基を有していてもよい、ヒドロキシを有する複素環式基」における「置換基を有していてもよい複素環式基」の好適な例についても上述のものと同様のものを挙げることができる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、保護されたアミノを有する複素環式基」の例示としては前述の保護されたアミノで置換されているピリジル並びに保護されたアミノおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、アミノを有する複素環式基」の例示としては前述のアミノピリジル並びにアミノおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、低級アルキルチオを有する複素環式基」の例示としては前述の低級アルキルチオおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、低級アルキルスルフィニルを有する複素環式基」の

例示としては前述の低級アルキルスルフィニルおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、低級アルキルスルホニルを有する複素環式基」の例示としては前述の低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

より好ましい「置換基を有していてもよい、ヒドロキシを有する複素環式基」の例示としては前述のヒドロキシおよび低級アルキルで置換されているピリミジニルが挙げられる。

目的化合物[1]の好適な塩類は慣用の無毒性塩類であり、例えば酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

なお、製造法1~7中の化合物[1a]~[1i]は化合物[1]の範囲内に包含され、したがってこれらの化合物[1a]~[1i]の好適な塩類としては、上記で目的化合物[1]について例示した塩類と同様のものが挙げられる。

目的化合物[1]およびその塩の製造法を、以下詳細に説明する。

#### 製造法1

目的化合物[1]およびその塩は、化合物[2]またはその塩を環化反応に付すことにより製造することができる。

化合物[2]の好適な塩類としては、化合物[1]で例示したものと同様のものが挙げられる。

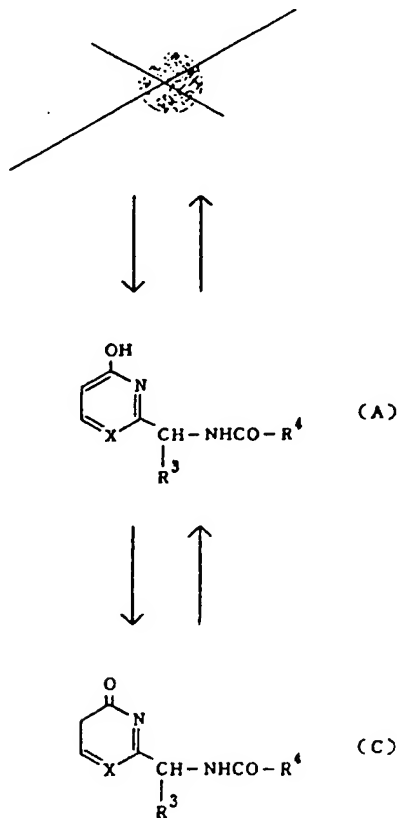
環化反応は、脱水剤の存在下で行われる。

この反応で使用される好適な脱水剤としては、無機ハロゲン化合物[例えば塩化チオニル、五塩化磷、オキシ塩化磷、三臭化磷、塩化スズ、四塩化チタン等]；カルボジイミド化合物[例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカル



ボジイミド、N-エタール-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等）；その他の燐化合物【例えば五酸化リン、ポリホスフェートエステル、トリエタールホスフェート、フェニルホスフェート等】；ホスフィン化合物【例えばトリエタールホスフィン、トリフェニルホスフィン等】およびアゾジカルボン酸エステル化合物【例えばアゾジカルボン酸ジエタール、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等】との組合せ；等または場合によってはそれらの混合物等が挙げられる。

この反応は通常、ジエタールエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、酢酸、蟻酸、ベンゼン、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。更に、上記の脱水剤が液体のときは、それらを溶媒として使用することもできる。



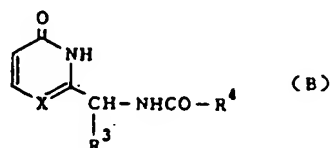
【式中、 $R^3$ 、 $R^4$  および X はそれぞれ前と同じ意味】

この明細書中、化合物[II]は便宜上式(A)で示すこととする。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却下ないし加熱下で行われる。

化合物[II]中、 $R^2$  がヒドロキシ基であり、脱水剤として無機ハロゲン化合物を使用する場合、そのヒドロキシ基は、場合によって相当するハロゲンに置換されることもあり、そのような反応もこの反応に包含される。

化合物[II]において、 $R^2$  がヒドロキシ基のとき、化合物[II]は互変異性体として存在する。例えば、 $R^2$  のヒドロキシ基がピリジン環（すなわち X が N）の 4 位またはピリジン環（すなわち X が CH）の 6 位に位置し、 $R^1$  が水素原子の場合、化合物[II]は以下のような互変異性体として示すことができる。



#### 製造法 2

目的化合物[Ia]およびその塩は、化合物[II]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

化合物[II]の好適な塩類としては、化合物[I]で例示したものと同様のものの他、アルカリ金属塩【例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等】のような塩基との塩が挙げられる。

この反応は実質的に製造法 1 と同様にして行うことができ従って、反応条件等【例えば、溶媒、脱水剤、反応温度等】は、製造法 1 で例示したものを参照することができる。

#### 製造法 3

目的化合物[Ic]およびその塩は、化合物[Ib]またはその塩を化合物[N]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[N]の好適な塩類としては、化合物[III]で例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は、水、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、塩化メチレン、塩化エチレン、

N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等の他、この反応に悪影響を及ぼさないかなる溶媒中에서도行うことができる。そのうち好ましくは、極性溶媒であり、その場合、水との混合溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常室温ないし加熱下で行なわれる。

#### 製造法4

目的化合物[1d]およびその塩は化合物[1b]またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

この製造法で適用される還元としては、化学的還元および接触還元が挙げられ、還元は常法によって行うことができる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えば錫、亜鉛、鉄等の金属、そのような金属および/または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、

ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等の常用の触媒である。

化学的還元および接触還元は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等、またはそれらの混合物のような慣用のいかなる溶媒中에서도行うことができる。さらに、化学的還元を使用される前記液状の酸も溶媒として使用することができる。

反応は通常冷却下ないし加温下の範囲で行うのが好ましい。

#### 製造法5

目的化合物[1f]およびその塩は、化合物[1e]またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この反応は、通常の加水分解、還元等の慣用の方法に従って行われる。

加水分解は、塩基または酸の存在下で行うのが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属[例えば、ナトリウム、カリウム等]、アルカ

トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合わせ、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ第三級ブトキシアルミニウムリチウム等の水素化アルミニウム化合物、例えば水素化トリメチル錫、水素化トリ-n-ブチル錫等の水素化トリアルキル錫、水素化トリフェニル錫等である。

接触還元を使用される好適な触媒は、例えば白金板、白金箔、白金線、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、

リチウム金属[例えばナトリウム、マグネシウム等]、それらの水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩、トリアルキルアミン[例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等]、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の無機または有機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、有機酸[例えば、醋酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等]および無機酸[例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素等]が含まれる。

トリハロ酢酸[例えば、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等]のようなルイス酸を使用して脱離反応を行う場合、アニソール、フェノール等のカチオン捕捉剤の存在下で行うのが好ましい。

加水分解反応は通常、水、メタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、テトラヒドロフランの他、反応に悪影響を及ぼさないか

なる溶媒またはそれらの混合物中で行われる。使用する塩基または酸が液体のときは、溶媒を兼ねることもできる。反応温度は限定されず、通常、冷却下ないし加温下で反応は行われる。

脱離反応で使用する還元反応は実質的に製造法4と同様にして行うことができ、従って反応条件等〔例えば溶媒、還元剤、反応温度等〕は製造法4で例示したものを参照することができる。

#### 製造法6

目的化合物[1b]およびその塩は、化合物[1a]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は、例えば、m-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、オゾン、過酸化水素、過ヨウ素酸等のような酸化剤を用いて-S-を-SO-または-SO<sub>2</sub>-に転換する場合に用いられる常法により行うことができる。

この反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチルの

ような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行うことができる。

反応温度は特に限定されず、反応は冷却下もしくは室温で行うことが好ましい。

この反応で-SO-基を有する化合物および-SO<sub>2</sub>-基を有する化合物の混合物が生じた場合には、これら2つの化合物は常法に従って分離することができる。

#### 製造法7

目的化合物[1i]およびその塩は、化合物[1g]またはその塩を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

加水分解は酸の存在下に行うのが好ましい。

酸の好ましい例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えば蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸および酸性イオン交換樹脂が挙げられる。

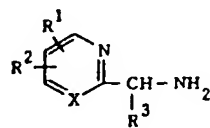
加水分解は通常、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチル

スルホキシドのような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中またはそれらの混合物中で行われる。前記酸が液体である場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常は加温下または加熱下で反応が行われる。

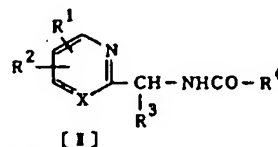
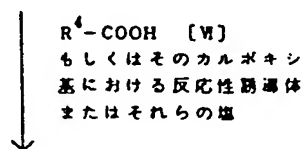
製造法1および2における原料化合物[II]および[III]のうち、ある種のもは新規であり、それらは例えば次の製造法によって製造することができる。

#### 製造法A



[V]

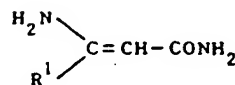
もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩



[II]

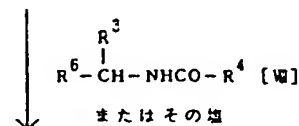
またはその塩

#### 製造法B

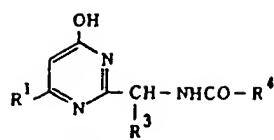


[W]

またはその塩

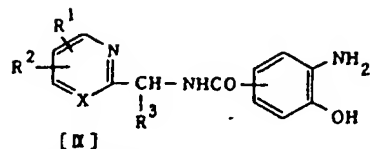


またはその塩

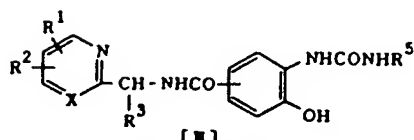


またはその塩

#### 製造法 C



またはその塩



またはその塩

導体としては、化合物[V]をビス(トリメタルシリル)アセトアミド、モノ(トリメタルシリル)アセトアミド、ビス(トリメタルシリル)尿素等のシリル化合物と反応させることによって形成されるシリル誘導体等が挙げられる。

化合物[V]およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物[I]について例示したものと同様のものを挙げることができる。

化合物[VI]のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステル等が挙げられる。その反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；脂肪酸カルボン酸または芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称性酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または例えばメトキシメチルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、

[式中、 $R^6$  はエステル化されたカルボキシ基を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および X はそれぞれ前と同じ意味である]

「エステル化されたカルボキシ基」の好適な例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル等のアル(低級)アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

原料化合物の製造法 A～C について、以下詳細に説明する。

#### 製造法 A

化合物[II]およびその塩は、化合物[V]もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩を化合物[VI]もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[V]のアミノ基における好適な反応性誘

フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル等の活性エステル、または例えば N,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール等の N-ヒドロキシ化合物とのエステル等を挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用される化合物[VI]の種類に応じて適宜選択することができる。

化合物[VI]およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物[I]について例示したものと同様のものの他、通常の塩基との塩、例えば、有機塩基との塩[例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエタレンジアミン塩等]、アンモニウム塩、アルカリ金属塩[例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等]、アルカリ土類金属塩[例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等]等を挙げることができ

る。

反応は、通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような慣用の溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる溶媒中で行なわれる。これらの溶媒は、水と混合して使用してもよい。

化合物[VI]を反応の中で遊離または塩の形で使用する場合、反応は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)、三塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル、トリフェニルホスフィン、N,N-ジメチルホルムアミドを塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等と反応させることによって調製される所謂ピルス

を及ぼさない溶媒中で行なわれる。

この反応は好ましくは、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、例えば水素化カルシウム、水素化マグネシウム等のアルカリ土類金属水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等のような塩基の存在下に行なわれる。

反応温度は特に限定されず、通常は常温または加温下ないし加熱下に反応が行なわれる。

#### 製造法C

化合物[II]およびその塩は、化合物[IX]またはその塩を化合物[IX]と反応させることにより製造することができる。

化合物[IX]の好適な塩類としては化合物[III]で

マイヤー試薬等の慣用の縮合剤の存在下に行うことが好ましい。

反応は、また、アルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等の無機または有機塩基の存在下に行ってもよい。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却下ないし加温下の範囲で行われる。

#### 製造法B

化合物[IIa]およびその塩は、化合物[III]またはその塩を化合物[III]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[IIa]、[III]および[III]の好適な塩類としては、化合物[II]で例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような反応に悪影響

例示したものと同様のものが挙げられる。

反応は、アルコール[例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等]、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常室温ないし加熱下で行われる。

原料化合物[IX]が新規の場合、それらは例えば、製造法Aで説明した製法と類似の方法、後述の製造例に記載の方法等で製造することができる。

上述の製造法1~7およびA~Cで得られた化合物は、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等の慣用の方法で単離、精製される。

また上述の化合物中、一以上の不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在することもあり、それらすべての異性体およびそれらの混合物もこの発明の範囲に包含される。

治療のためにこの発明の目的化合物[1]およびその塩類は、経口投与、非経口投与または外用に適した有機もしくは無機固体状または液状賦形剤のような慣用の医薬として貯蔵される担体と混合して、常用の医薬製剤の形で使用される。医薬製剤はカプセル、錠剤、懸液または坐剤のような固体状の組成物としてもよいし、また溶液、懸濁液もしくはエマルジョンのような液状の組成物としてもよい。必要に応じて上記製剤中に、助剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝液その他通常使用されるいかなる添加剤が含まれていてもよい。

強心剤の医薬組成物は、化合物[1]またはその塩を通常、有効成分として1日当り0.1mg/kg～1000mg/kgの投与量を1～4回投与される。しかしながら、この投与量は患者の年齢、体重および条件ならびに投与法によって増減してもよい。

#### [発明の効果]

目的化合物[1]の有用性を示すため、以下に薬理試験の結果を示す。

試験結果を次式で計算したdp/dt最大値変化(dp/dt M.C.)の百分率で表わした。

$$dp/dt \text{ M.C. (\%)} = \left( \frac{\text{投与後 } dp/dt \text{ 最大値}}{\text{投与前 } dp/dt \text{ 最大値}} - 1 \right) \times 100$$

#### 試験化合物

1-メチル-3-(4-ビリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン

(以下、「化合物A」と称する)

1-メチル-3-(3-ビリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン

(以下、「化合物B」と称する)

1-メチル-3-(2-クロロ-3-ビリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン

(以下、「化合物C」と称する)

1-メチル-3-(2-アミノ-4-メチル-5-ビリジニル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン

(以下、「化合物D」と称する)

2-クロロ-4,8-ジメチル-6-(4-ビリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン

(以下、「化合物E」と称する)

#### 試験法

雄雄の雑種犬をナトリウムペントバルビタール35mg/kgの腹腔内注射により麻酔した。動物を自然呼吸させた。左頸動脈を分離してヘパリン処理した食塩水を充填したカテーテル(USCI、#8F)を挿入し、左心室に導いた。カテーテルを圧力変換器(日本光電社製、BPU-0.5A)に接続して左心室圧を測定し、その測定値からdp/dt最大値をアナログ計算により導いた。

体血圧を測定するために左大腿動脈にカニューレを挿入した。血圧脈拍を心拍計のトリガーに使用した。薬剤の注入のために、別のカテーテルを右大腿静脈を通して大静脈洞中に位置せしめた。

体血圧、左心室圧、dp/dt最大値および心拍数をポリグラム(日本光電社製、RJG-4008)に同時記録した。

試験化合物を蒸留水(0.2ml/kg)またはジメチルスルホキシド(0.04ml/kg)に溶解し、大腿静脈に注入した。投与後のパラメーターを投与前の間のパラメーターと比較した。

4,8-ジメチル-6-(3-ビリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン

(以下、「化合物F」と称する)

#### 試験結果

試験化合物	投与量 (mg/kg)	dp/dt M.C. (%)
A	1.0	94
B	1.0	75
C	1.0	76
D	1.0	84
E	1.0	105
F	1.0	107

上記の試験結果から明らかなように、この発明の目的化合物[1]は強心作用を有し、心不全のような心臓病の治療に有用である。

## 〔実施例〕

以下、製造例および実施例により、この発明をより詳細に説明する。

## 製造例 1

酢酸 1-(2-ビリジル)エチルアンモニウム (2.73g) およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド (7.5ml) の塩化メチレン中混合物を室温で15分間攪拌する。得られた混合物中に塩化イソニコチノイル塩酸塩 (2.49g) を15°Cで加え、1時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、室温で10分間攪拌後、水で抽出する。20%炭酸カリウム水溶液でpH7.5に調整し、塩析させて、テトラヒドロフランで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去して、N-[1-(2-ビリジル)エチル]イソニコチンアミド (1.35g) を得る。

IR (液膜) : 3250, 1660, 1595, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.80 (3H, d, J=7Hz), 5.28 (1/2H, q, J=7Hz), 5.40 (1/2H, q, J=7Hz), 7.0-7.4 (2H, m), 7.74 (2H, dd, J=2, 7Hz), 7.5

(2H, m), 7.78 (2H, dd, J=2, 6Hz), 8.3-8.6 (2H, m), 8.70 (2H, dd, J=2, 6Hz)

## 製造例 4

2-クロロ-N-[1-(2-ビリジル)エチル]ニコチンアミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.59 (3H, d, J=7Hz), 5.28 (1/2H, q, J=7Hz), 5.35 (1/2H, q, J=7Hz), 7.1-7.4 (2H, m), 7.5-7.8 (1H, m), 7.8-8.1 (2H, m), 8.3-8.7 (2H, m)

## 製造例 5

2-メチル-N-[1-(2-ビリジル)エチル]イソニコチンアミド

IR (液膜) : 3250, 1650, 1595  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.52 (3H, d, J=7Hz), 2.61 (3H, s), 5.25 (1/2H, q, J=7Hz), 5.34 (1/2H, q, J=7Hz), 7.0-7.8 (5H, m), 8.4-8.7 (2H, m)

Mass (m/e) : 241 ( $\text{M}^+$ )

## 製造例 6

N-[1-(2-ビリジル)エチル]-2-ビ

-7.9 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=7Hz), 8.4-8.7 (1H, m), 8.74 (2H, dd, J=2, 7Hz)

Mass (m/e) : 276 ( $\text{M}^+$ )

製造例 1 と同様にして以下の化合物 (製造例 2 ~ 10) の化合物を得る。

## 製造例 2

N-[1-(4-メチル-2-ビリジル)エチル]イソニコチンアミド

IR (液膜) : 3250, 1650, 1610, 1530  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ + $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 1.56 (3H, d, J=7Hz), 2.37 (3H, s), 5.25 (1H, q, J=7Hz), 7.06 (1H, d, J=5Hz), 7.18 (1H, s), 7.75 (2H, dd, J=2, 5Hz), 8.30 (1H, d, J=5Hz), 8.63 (2H, dd, J=2, 5Hz)

## 製造例 3

N-(2-ビリジルメチル)イソニコチンアミド

融点 : 77-80°C  
 IR (スプレッド) : 3200, 1655, 1555, 1545  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 4.73 (2H, d, J=6Hz), 7.0-7.5

リジンカルボキサミド

IR (液膜) : 1680, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.58 (3H, d, J=7Hz), 5.28 (1/2H, q, J=7Hz), 5.42 (1/2H, q, J=7Hz), 7-8.7 (8H, m)

## 製造例 7

N-[1-(2-ビリジル)エチル]ニコチンアミド

IR (液膜) : 3300, 1650, 1595, 1530  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.55 (3H, d, J=7Hz), 5.28 (1/2H, q, J=7Hz), 5.37 (1/2H, q, J=7Hz), 7.1-7.8 (3H, m), 7.9-8.3 (2H, m), 8.5-8.8 (2H, m), 9.12 (1H, d, J=2Hz)

## 製造例 8

N-[1-(2-ビリジル)プロピル]イソニコチンアミド

IR (液膜) : 3250, 1660, 1595, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.8-2.2 (2H, m), 5.22 (1H, q, J=7Hz), 7.1-7.4 (2H, m), 7.6-7.8 (1H, m), 7.73 (2H, dd,

J=2. 6Hz), 7.93 (1H.d, J=7Hz), 8.58 (1H.  
dd, J=2. 6Hz), 8.75 (2H.dd, J=2. 6Hz)

Mass (m/e) : 241 (M<sup>+</sup>)

#### 製造例9

3-ベンジルオキシ-4-ニトロ-N-(2-  
ピリジルメチル)ベンズアミド

融点 : 117-120°C

IR (KBr) : 1650, 1610, 1595, 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ) : 4.70 (2H.s), 5.29  
(2H.s), 7.1-7.7 (4H.m), 7.40 (5H.s),  
7.80 (1H.s), 7.85 (1H.d, J=6Hz), 8.46  
(1H.dd, J=2. 5Hz)

#### 製造例10

3-メチル-2-オキソ-N-[1-(2-ピ  
リジル)エチル]ベンゾアゾリン-5-カルボ  
キサミド

融点 : 155-158°C

IR (KBr) : 3240, 1680, 1640, 1600 cm<sup>-1</sup>

NMR (CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.63 (3H.d, J=7Hz),  
3.57 (3H.s), 5.35 (1H.q, J=7Hz), 7.1-7.9

ニトロ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベ  
ンズアミド (7.2g) を得る。

融点 : 157-159°C

IR (KBr) : 3420, 1650, 1620, 1600,  
1520 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.58 (3H.d, J=7Hz), 5.28  
(1/2H.q, J=7Hz), 5.36 (1/2H.q, J=7Hz),  
7.1-7.4 (3H.m), 7.6-8.1 (2H.m), 8.13  
(1H.dd, J=2Hz, 8Hz), 8.59 (1H.d, J=6Hz),  
8.68 (1H.d, J=2Hz)

#### 製造例12

製造例11と同様にして、3-ヒドロキシ-4-  
ニトロ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベ  
ンズアミドを得る。

IR (液膜) : 3400, 1660, 1610, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ) : 1.16 (3H.d, J=6Hz),  
3.9 (3H.br s), 5.1-5.6 (1H.m), 7.1-8.0  
(4H.m), 7.67 (1H.d, J=2Hz), 8.07 (1H.d,  
J=8Hz), 8.54 (1H.dd, J=2. 4Hz)

(5H.s), 8.06 (1H.d, J=2Hz), 8.56 (1H.d,  
J=6Hz)

Mass (m/e) : 313 (M<sup>+</sup>)

#### 製造例11

オキシ塩化リン (11g) および N, N-ジメチ  
ルホルムアミド (25ml) の混合物を 20°C で 30 分  
間攪拌した後、塩化メチレン (200ml) を加え  
る。次いで 4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸  
(10.1g) を 5°C で加え、5~10°C で 1 時間攪拌  
する。得られた混合物を酢酸 1-(2-ピリジ  
ル)エチルアンモニウム (9.1g) およびビス  
(トリメチルシリル)アセトアミド (23g) の塩  
化メチレン (150ml) 溶液に 5°C で加える。混  
合物を 15~20°C で 1.5 時間攪拌し、溶媒を減圧留去  
する。残渣を水に溶解させ、水溶液を 10% 塩酸で  
pH 1 に調整し、酢酸エチルで洗浄する。10% 水酸  
化ナトリウム水溶液で pH 7.5 に調整し、塩析させ  
てテトラヒドロフランで抽出する。抽出液を飽和  
食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた  
後、溶媒を減圧留去して、4-ヒドロキシ-3-

#### 製造例13

製造例11と同様にして、4-メチル-2-テオ  
メチル-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ピ  
リミジン-5-カルボキサミドを得る。

融点 : 123-125°C

IR (液膜) : 3260, 1650, 1630, 1580, 1560,  
1520, 1410, 1310, 1210 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.38 (3H.d, J=7Hz), 2.56  
(3H.s), 2.62 (3H.s), 5.1-5.6 (1H.m),  
7.1-7.4 (2H.m), 7.5-7.9 (2H.m), 8.56  
(1H.d, J=7Hz), 8.60 (1H.s)

Mass (m/e) : 288 (M<sup>+</sup>)

#### 製造例14

製造例11と同様にして、2-アセチルアミノ-  
N-[1-(2-ピリジル)エチル]ピリジン-  
4-カルボキサミドを得る。

融点 : 61-63°C

IR (KBr) : 3250, 1690, 1660, 1630,  
1550 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.60 (3H.d, J=7Hz), 2.22



(3H, s), 5.2-5.6 (1H, m), 7.0-7.9 (4H, m).

8.31 (1H, d, J=5Hz), 8.5-8.7 (2H, m)

#### 製造例15

(2-ピリジル)メチルアミン(1.95g)、4-メチル-2-メチルアミノアゾール-5-カルボン酸(3.1g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.92g)およびN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(4.45g)のN,N'-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を室温で6時間攪拌する。不溶物を遠心後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に、水およびテトラヒドロフランの混合物を加える。濾過後濾液に酢酸エタールを加える。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去して4-メチル-2-メチルアミノ-N-(2-ピリジルメチル)アゾール-5-カルボキサミド(2.0g)を得る。

融点: 154-155°C

IR (KBr): 1620, 1605, 1565  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.39 (3H, s), 2.87 (2H, d,

ロキシベンゾトリアゾール(2.92g)のクロロホルム(200ml)中混合物を3時間攪拌する。濾過後、濾液を減圧濃縮し残渣をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥させて、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸1-ベンゾトリアゾリルエステル(12.6g)を得る。

融点: 150-153°C

IR (KBr): 3550, 1805, 1690, 1625,

1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.24 (3H, s), 2.66

(3H, s), 7.3-8.1 (4H, m), 8.92 (1H, s),

10.68 (1H, s)

#### 製造例18

酢酸1-(2-ピリジル)エチルアンモニウム(4.36g)、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸1-ベンゾトリアゾリルエステル(7.4g)およびトリエチルアミン(3.29ml)のテトラヒドロフラン中混合物を30分間還流する。溶媒を減圧留去し残渣を酢酸エタールより再結晶して、2-アセチルアミノ-4-メチル

J=4Hz), 2.94 (2H, d, J=5Hz), 7.8-8.2

(4H, m), 8.42 (1H, d, J=6Hz), 8.7-9.1

(1H, m)

Mass (m/e): 262 ( $M^+$ )

#### 製造例16

製造例15と同様にして、4-ヒドロキシ-3-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミドを得る。

融点: 195-200°C

IR (KBr): 3420, 1670, 1620, 1580,

1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 4.57 (2H, d, J=6Hz), 7.15

(1H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, s), 7.33 (1H, dd,

J=2, 7.5Hz), 7.70 (1H, dd, J=2, 7.5Hz),

8.12 (1H, dd, J=2, 9Hz), 8.3-8.7 (2H, m),

9.0-9.3 (1H, m)

#### 製造例17

2-アセチルアミノ-4-メチル-5-ピリミジンカルボン酸(7.5g)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(9.6g)および1-ヒド

ル-N-[1-(2-ピリジル)エチル]-5-ピリミジンカルボキサミド(5.45g)を得る。

融点: 209-211°C

IR (KBr): 3250, 1690, 1630, 1600,

1530  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.50 (3H, d, J=7Hz), 2.22

(3H, s), 2.48 (3H, s), 5.10 (1H, q, J=7Hz),

7.1-7.8 (3H, m), 8.4-8.6 (1H, m), 8.58

(1H, s), 8.90 (1H, d, J=8Hz), 10.6 (1H,

br s)

#### 製造例19

$\beta$ -アミノクロトンアミド(70.3g)、2-イソニコチンアミドプロピオン酸エタール(312.0g)およびナトリウムメトキシド(189.6g)の無水メタノール(1.7l)中混合物を攪拌しながら6時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に硫酸マグネシウムを加え、クロロホルム(1.2l)で抽出する。抽出液を濃縮し、残渣に酢酸エタールを加えて結晶化させN-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソピリミ

ジン-2-イル)エテル]イソニコタンアミド  
(22.52g)を得る。

融点: 204-208°C

IR (ヌボ-ス): 3310, 1670, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.51 (3H, d, J=7Hz), 2.18

(3H, s), 4.66-5.21 (1H, m), 6.10 (1H, s),

7.87 (2H, d, J=6Hz), 8.78 (2H, d, J=6Hz)

製造例19と同様にして以下の化合物(製造例20  
~22)を得る。

#### 製造例20

N-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-  
4-オキソピリミジン-2-イル)エテル]ニコ  
タンアミド

融点: 199-204°C

IR (ヌボ-ス): 3350, 1673, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.49 (3H, s, J=7Hz), 2.17

(3H, s), 4.67-5.20 (1H, m), 6.09 (1H, s),

7.54 (1H, dd, J=5, 8Hz), 8.30 (1H, dt,

J=2, 8Hz), 8.75 (1H, dd, J=2, 5Hz), 9.00

(1H, d, J=7Hz), 9.12 (1H, d, J=2Hz)

ミノ-3-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチ  
ル)ベンズアミド(11.95g)を得る。

融点: 184-187°C

IR (液膜): 3400, 1620, 1600, 1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.48 (2H, s), 6.65

(1H, d, J=7Hz), 7.0-7.9 (5H, m), 8.43

(1H, dd, J=2, 4.5Hz)

製造例23と同様にして以下の化合物(製造例24  
~26)を得る。

#### 製造例24

4-アミノ-3-ヒドロキシ-N-[1-(2-  
ピリジル)エテル]ベンズアミド

融点: 156-158°C

IR (ヌボ-ス): 3450, 3300, 1650, 1620,

1580  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.53 (3H, d, J=7Hz),

4.03 (2H, br s), 5.26 (2H, q, J=7Hz), 6.63

(1H, d, J=7Hz), 7.0-8.0 (5H, m), 8.50 (1H,

dd, J=2, 4Hz)

#### 製造例21

N-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オ  
キソピリミジン-2-イルメチル)ニコタンアミ  
ド

IR (ヌボ-ス): 3300, 1680, 1653, 1605  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ): 2.66 (3H, s), 5.31 (2H, d,

J=6Hz), 6.79 (1H, s), 8.38 (1H, dd, J=6,

8Hz), 9.01-9.49 (2H, m), 9.83 (1H, s)

#### 製造例22

N-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-  
4-オキソピリミジン-2-イル)-2-メチル  
プロピル]イソニコタンアミド

IR (ヌボ-ス): 3400, 1670, 1650, 1605  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例23

3-ベンジルオキシ-4-ニトロ-N-(2-  
ピリジルメチル)ベンズアミド(18.0g)およ  
び10%パラジウム炭素(2.5g)の混合物をメク  
ノール(180ml)およびテトラヒドロフラン(180  
ml)の混合溶液に加え、室温で7時間水素添加す  
る。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して4-ア

#### 製造例25

3-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリ  
ジルメチル)ベンズアミド

融点: 203-205°C

IR (ヌボ-ス): 3500, 3300, 1630, 1580,

1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 4.50 (2H, d, J=6Hz), 6.67

(1H, d, J=8Hz), 7.05 (1H, dd, J=2, 8Hz),

7.33 (1H, s), 7.1-7.4 (2H, m), 7.68 (1H,

dd, J=2, 8Hz), 8.4-8.7 (2H, m)

Mass (m/e): 243 ( $\text{H}^+$ )

#### 製造例26

3-アミノ-4-ヒドロキシ-N-[1-(2-  
ピリジル)エテル]ベンズアミド

IR (液膜): 3300, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.56 (3H, d, J=7Hz),

5.26 (1H, q, J=7Hz), 6.72 (1H, d, J=8Hz),

7.21 (1H, s), 7.0-8.0 (4H, m), 8.49 (1H,

dd, J=2, 4Hz)

製造例27

3-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミド(7.3g)およびエタニソシアネート(2.93ml)のテトラヒドロフラン中混合物を室温で4時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル(200ml)を滴下し、生成した結晶を濾取して、酢酸エチルで洗浄し、3-(3-エタニルウレイド)-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミド(6.7g)を得る。

融点: 210-213°C

IR (KBr): 3300, 1630, 1580, 1540  $\text{cm}^{-1}$

製造例27と同様にして以下の化合物(製造例28~30)を得る。

製造例28

3-(3-エタニルウレイド)-4-ヒドロキシ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベンズアミド

融点: 210-213°C

IR (KBr): 3300, 1630, 1580, 1540  $\text{cm}^{-1}$

し、残渣を水に注ぐ。水溶液を20%炭酸カリウム水溶液でpH7.5に調整し、塩析させて、テトラヒドロフランで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルから結晶化させて、1-メチル-3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.75g)を得る。

融点: 81-82°C

IR (液膜): 1605, 1545, 1515, 1425  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.55 (3H, s), 6.4-6.8

(2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.68 (2H, dd,

J=2, 6Hz), 8.1-8.4 (1H, m), 8.66 (2H, dd,

J=2, 6Hz)

実施例1と同様にして以下の化合物(実施例2および3)の化合物を得る。

実施例2

3-(4-メチル-2-メチルアミノアゾール-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 152-154°C

IR (KBr): 3200, 1580, 1410, 1320  $\text{cm}^{-1}$

製造例29

4-(3-エタニルウレイド)-3-ヒドロキシ-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミド

融点: 191-192°C

IR (KBr): 3350, 3220, 1650, 1595,

1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ + $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 1.18 (3H, t, J=7Hz),

3.25 (2H, q, J=7Hz), 4.69 (2H, s), 7.0-7.9

(6H, m), 8.48 (1H, dd, J=2, 5Hz)

製造例30

4-(3-エタニルウレイド)-3-ヒドロキシ-N-[1-(2-ピリジル)エチル]ベンズアミド

融点: 216-218°C

IR (KBr): 3320, 3170, 1685, 1630, 1605,

1550  $\text{cm}^{-1}$

実施例1

N-[1-(2-ピリジル)エチル]イソニコチンアミド(3.4g)およびオキシ塩化リン(50ml)の混合物を2時間還流する。溶媒を減圧留去

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.18 (3H, s), 3.00 (3H, s),

6.4-6.9 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.52

(1H, s), 7.83 (1H, d, J=8Hz)

Mass (m/e): 244 ( $\text{M}^+$ )

実施例3

1-メチル-3-(3-メチル-2-オキソベンゾアゾリン-5-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 213-215°C

IR (KBr): 1670, 1660, 1630, 1600,

1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ + $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 3.51

(3H, s), 6.4-6.7 (2H, m), 7.12 (1H, d,

J=8Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.72 (1H, dd,

J=2, 8Hz), 7.80 (1H, d, J=2Hz), 8.0-8.2

(1H, m)

Mass (m/e): 295 ( $\text{M}^+$ )

実施例4

N-[1-(2-ピリジル)エチル]ニチンアミド(3.4g)およびオキシ塩化リン(100ml)

の混合物を3時間還流する。溶媒を減圧留去し、残渣を水に注ぐ。水溶液を20%炭酸カリウム水溶液でpH7.5に調整し、メタノールおよびクロロホルム(1:20 v/v)の混合溶媒で抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルムおよびメタノール(100:3 v/v)の混合溶媒で展開して精製し、1-メチル-3-(3-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン(2.47g)を得る。

融点: 59-61°C

IR (KBr): 1630, 1585, 1550, 1495  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.53 (3H, s), 6.3-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (2H, m), 7.9-8.2 (2H, m), 8.57 (1H, dd, J=2, 5Hz), 9.00 (1H, d, J=2Hz)

Mass (m/e): 209 ( $\text{M}^+$ )

実施例4と同様にして、以下の化合物(実施例5~11)を得る。

#### 実施例7

1-メチル-3-(2-クロロ-3-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 101-102°C

IR (KBr): 1630, 1580, 1550, 1490  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.59 (3H, s), 6.5-6.8 (2H, m), 7.2-7.7 (3H, m), 7.95 (1H, dd, J=2, 10Hz), 8.48 (1H, dd, J=2, 6Hz)

Mass (m/e): 243 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例8

1-メチル-3-(2-メチル-4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 83-84°C

IR (KBr): 1630, 1605, 1545, 1515  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 2.65 (3H, s), 6.5-6.9 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=7Hz), 7.53 (1H, d, J=5Hz), 7.63 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=7Hz), 8.59 (1H, d, J=5Hz)

Mass (m/e): 223 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例5

1-7-ジメチル-3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 159-160°C

IR (KBr): 1595, 1510, 1450  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.31 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.44 (1H, dd, J=2, 7Hz), 7.15 (1H, s), 7.67 (2H, dd, J=2, 6Hz), 8.18 (1H, d, J=7Hz), 8.64 (2H, dd, J=2, 6Hz)

Mass (m/e): 223 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例6

3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 58-61°C

IR (KBr): 1600, 1495, 1220  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 6.6-7.2 (2H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.3-8.4 (2H, m), 8.6-8.7 (2H, m)

Mass (m/e): 195 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例9

1-メチル-3-(2-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 85-88°C

IR (KBr): 1625, 1590, 1500  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 6.5-6.9 (2H, m), 7.0-7.2 (1H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.5-7.8 (1H, m), 8.2-8.4 (1H, m), 8.5-8.7 (1H, m), 9.7-9.9 (1H, m)

Mass (m/e): 209 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例10

1-エチル-3-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン

融点: 67-68°C

IR (KBr): 1600, 1525  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.48 (3H, t, J=7Hz), 2.97 (2H, q, J=7Hz), 7.4-7.6 (1H, m), 7.75 (2H, dd, J=2, 5Hz), 8.30 (1H, dd, J=2, 6Hz), 8.72 (2H, dd, J=2, 5Hz)

Mass (m/e): 223 ( $\text{M}^+$ )

**実施例11**

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルテ  
オビリジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]  
ビリジン

融点 : 96-98°C

IR (KBr) : 1630, 1570, 1520, 1410, 1230,  
740  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 2.40 (3H, s), 2.58  
(3H, s), 2.63 (3H, s), 6.4-6.8 (2H, m),  
7.3-7.7 (2H, m), 8.58 (1H, s)

Mass (m/e) : 270 ( $\text{M}^+$ )

**実施例12**

2-アセチルアミノ-4-メチル-N-[1-  
(2-ビリジル)エチル]-5-ビリジンカル  
ボキサミド(5.3g)およびオキシ塩化リン(200  
mg)の混合物を2時間還流した後、減圧下濃縮乾  
固して、1-メチル-3-(2-アセチルアミノ  
-4-メチル-5-ビリジニル)イミダゾ[1.  
5-a]ビリジンの残渣を得る。得られた残渣を  
10%塩酸(100ml)およびメタノール(100ml)に

物を5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、  
残渣を水に注ぎ20%炭酸カリウム水溶液でpH  
7.5に調整する。塩析を用いてテトラヒドロフラン  
で抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、硫酸  
マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し  
て、1-メチル-3-(2-アセチルアミノビリ  
ジン-4-イル)イミダゾ[1.5-a]ビリジン  
を含む残渣を得る。得られた残渣をメタノール  
(30ml)および6N塩酸(30ml)の混合溶媒に溶  
解させ1時間還流した後減圧濃縮する。残渣を水  
水(30ml)に注ぎ、10%水酸化ナトリウム水溶液  
でpH7.5に調整する。不溶物を酢酸エチルおよび  
テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出し、抽出液  
を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ  
る。溶媒を減圧留去し、残渣をアルミナカラムク  
ロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール  
(99:1 v/v)の混合溶媒で溶出する。目的物  
を含む画分を合せ減圧濃縮し、残渣をジエチル  
エーテルで処理して、1-メチル-3-(2-ア  
ミノビリジン-4-イル)イミダゾ[1.5-a]

溶解させ、2.5時間還流する。メタノールを留去  
し、残渣を20%炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、  
塩析させて、テトラヒドロフランで抽出す  
る。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒  
を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーに付し、クロロホルムおよびメタノール  
(100:3 v/v)の混合溶媒で展開して精製し、  
1-メチル-3-(2-アミノ-4-メチル-  
5-ビリジニル)イミダゾ[1.5-a]ビリジ  
ン(0.45g)を得る。

融点 : 267-269°C (分解)

IR (KBr) : 3260, 3140, 1660, 1600,  
1535  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 2.32 (3H, s), 2.57  
(3H, s), 3.68 (2H, s), 6.4-6.8 (2H, m),  
7.3-7.6 (2H, m), 8.28 (1H, s)

**実施例13**

2-アセチルアミノ-N-[1-(2-ビリ  
ジル)エチル]ビリジン-4-カルボキサミド  
(8.5g)およびオキシ塩化リン(80ml)の混合

ビリジン(0.8g)を得る。

融点 : 167-168°C

IR (KBr) : 3250, 3170, 1620, 1590,  
1525  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ) : 2.55 (3H, s), 4.5  
(2H, brs), 6.4-6.8 (2H, m), 6.91 (1H, m),  
7.0 (1H, dd, J=2Hz, 6Hz), 7.37 (1H, dd,  
J=2Hz, 8Hz), 8.0-8.3 (2H, m)

**実施例14**

N-[1-(3,4-ジヒドロ-6-メチル-  
4-オキソ-ビリジン-2-イル)エチル]  
イソニコチンアミド(5.0g)およびオキシ塩化  
リン(17.8ml)の混合物を90°Cで4.5時間攪拌す  
る。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水および  
クロロホルムを加え、20%炭酸カリウム水溶液  
でpH8に調整する。分離した有機層を水洗し、硫  
酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
に付し、クロロホルムおよびテトラヒドロフラン  
(4:1 v/v)の混合溶媒で展開して精製し、2

ークロロ-4,8-ジメチル-6-(4-ピリジ  
ル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン(0.5g)を  
得る。

融点: 160-165°C

IR (KBr): 1605  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.20 (3H, s), 2.44  
(3H, s), 6.77 (1H, s), 7.58 (2H, m), 8.67  
(2H, m)

実施例14と同様にして、以下の化合物(実施例  
15-17)を得る。

#### 実施例15

2-クロロ-4,8-ジメチル-6-(3-ピ  
リジル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン

融点: 123-125°C

IR (KBr): 1613  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ): 2.43 (3H, s), 2.87  
(3H, s), 7.16 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J=5,  
8Hz), 9.04-9.47 (2H, m), 9.67 (1H, s)

#### 実施例16

2-クロロ-4-メチル-6-(3-ピリジ

ル)の混合物を120°Cで30分間攪拌する。混合物  
を水水中に注ぎ、水溶液を20%炭酸カリウム水  
溶液でpH6.5に調整し、生成した沈殿物を濾取す  
る。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーに付し、クロロホルムおよびメタノール  
(50:1 v/v)の混合溶媒で展開し、精製して  
更に得られた残渣をクロロホルムおよび酢酸エタ  
ルの混合溶媒より再結晶させて、3-(2-エタ  
ルアミノベンズオキサゾール-5-イル)イミダ  
ゾ[1,5-a]ピリジン(340mg)を得る。

融点: 149-150°C

IR (KBr): 1660, 1650, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.32 (3H, t, J=7Hz), 3.53  
(2H, q, J=7Hz), 5.6 (1H, br s), 6.4-6.8  
(2H, m), 7.2-7.6 (2H, m), 7.50 (1H, s),  
7.67 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=8Hz)

Mass (m/e): 278 ( $\text{H}^+$ )

実施例18と同様にして、以下の化合物(実施例  
19-21)の化合物を得る。

ル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン

融点: 173-176°C

IR (KBr): 1618  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.17 (3H, s), 6.80  
(1H, s), 7.50 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.61  
(1H, s), 8.03 (1H, dt, J=2, 8Hz), 8.69  
(1H, dd, J=2, 5Hz), 8.79 (1H, d, J=2Hz)

#### 実施例17

2-クロロ-8-イソプロピル-4-メチル-  
6-(4-ピリジル)イミダゾ[1,5-a]ピリ  
ミジン

融点: 120°C

IR (KBr): 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ): 1.60 (6H, d, J=7Hz), 2.47  
(3H, s), 3.54-4.13 (1H, m), 7.17 (1H, s),  
8.62 (2H, d, J=6Hz), 9.23 (2H, d, J=6Hz)

#### 実施例18

3-(3-エチルウレイド)-4-ヒドロキ  
シー-N-(2-ピリジルメチル)ベンズアミド  
(6.2g)およびポリホスフェートエステル(52

#### 実施例19

3-(2-エチルアミノベンズオキサゾール-  
5-イル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピ  
リジン

融点: 158-160°C

IR (KBr): 1690, 1595, 1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.32 (3H, t, J=7Hz), 2.58  
(3H, s), 3.52 (2H, q, J=7Hz), 5.4 (1H,  
br s), 6.3-6.7 (2H, m), 7.2-7.5 (3H, m),  
7.67 (1H, m, J=2Hz), 8.13 (1H, dd, J=2,  
9Hz)

Mass (m/e): 292 ( $\text{H}^+$ )

#### 実施例20

3-(2-エチルアミノベンズオキサゾール-  
6-イル)-1-メチルイミダゾ[1,5-a]ピ  
リジン

融点: 147-148°C

IR (KBr): 3150, 1660, 1650, 1580  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.30 (3H, t, J=8Hz), 2.56

(3H.s), 3.3-3.7 (2H.m), 5.9 (1H.br s),  
6.3-6.7 (2H.m), 7.2-7.5 (2H.m), 7.64  
(1H.s), 8.12 (1H.d, J=8Hz)

Mass (m/e) : 292 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例21

3-(2-エチルアミノベンズオキサゾール-  
6-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン

融点 : 135-138°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.32 (3H.t, J=7Hz), 3.53  
(2H.q, J=7Hz), 5.9 (1H.br s), 6.3-6.8  
(2H.m), 7.51 (1H.s), 7.2-7.8 (3H.m),  
7.68 (1H.d, J=2Hz), 8.21 (1H.d, J=7Hz)

Mass (m/e) : 278 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例22

2-クロロ-4.8-ジメチル-6-(4-ピ  
リジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.4  
g)およびジエチルアミン(10.0ml)のエタノール  
(10.0ml)溶液を封管中、140°Cで23.5時間加  
熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エタ

に付し、酢酸エタで展開し、精製して、2-  
メトキシ-4.8-ジメチル-6-(4-ピリジ  
ル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.52g)  
を得る。

融点 : 185-188°C

IR (KBr) : 1645, 1600 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.16 (3H.s), 2.37  
(3H.s), 3.91 (3H.s), 6.31 (1H.s), 7.57  
(2H.m), 8.67 (2H.m)

Mass (m/e) : 254 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例24

実施例23と同様にして4.8-ジメチル-2-  
メチルチオ-6-(3-ピリジル)イミダゾ[1.  
5-a]ピリミジンを得る。

融点 : 119-123°C

IR (KBr) : 1625 cm<sup>-1</sup>

NMR (CF<sub>3</sub>COOH, δ) : 2.33 (3H.s), 2.74  
(3H.s), 2.81 (3H.s), 6.92 (1H.s), 8.48  
(1H.dd, J=5.8Hz), 9.02-9.40 (2H.m),  
9.59 (1H.s)

ルおよびメタノール(19:1 v/v)の混合溶媒で  
展開し精製して、2-ジエチルアミノ-4.8-  
ジメチル-6-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-  
a]ピリミジン(0.15g)を得る。

融点 : 171-174°C

IR (KBr) : 1640, 1600 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.13 (6H.t, J=7Hz), 2.16  
(3H.s), 2.26 (3H.s), 3.48 (4H.q, J=7Hz),  
6.28 (1H.s), 7.33 (2H.d, J=6Hz), 8.40  
(2H.d, J=6Hz)

Mass (m/e) : 295 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例23

2-クロロ-4.8-ジメチル-6-(4-ピ  
リジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.7  
g)およびナトリウムメトキシド(0.25g)のメ  
タノール(15ml)溶液を18時間還流する。反応混  
合物を減圧濃縮して、残渣に酢酸エタおよびテ  
トラヒドロフランの混合溶媒を加える。溶液を水  
洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮す  
る。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

#### 実施例25

2-クロロ-4.8-ジメチル-6-(3-ピ  
リジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(1.8  
g)および亜鉛末(5.6g)の混合物に水(16  
ml)およびエタノール(16ml)の混合溶媒を加  
え、攪拌しながら8時間還流する。不溶物を遠去  
し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水に溶解させ、  
水溶液を20%炭酸カリウムで塩基性とし、5%メ  
タノール-クロロホルムの混合溶媒で抽出する。  
抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧  
濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーに付しクロロホルムおよびメタノール  
(100:3 v/v)の混合溶媒で展開して精製し、  
更にメタノールおよび酢酸エタの混合溶媒から  
再結晶させて4.8-ジメチル-6-(3-ピリ  
ジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジン(0.49  
g)を得る。

融点 : 154-156°C

IR (KBr) : 1610, 1565, 1510, 1500 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.22 (3H.d, J=1Hz), 2.68

(3H.s), 6.32 (1H.dd, J=1.4Hz), 7.3-7.5  
(1H.m), 7.8-8.0 (1H.m), 8.02 (1H.d,  
J=4Hz), 8.6-8.8 (2H.m)

Mass (m/e) : 244

#### 実施例26

実施例25と同様にして、4-メチル-6-(4-ピリジル)イミダゾ[1.5-a]ピリミジンを得る。

融点 : 156-158°C

IR (Nujol) : 1615, 1595, 1560, 1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.28 (3H.d, J=1.5Hz), 2.80  
(3H.s), 6.41 (1H.dd, J=1.5, 4Hz), 7.47  
(2H.dd, J=2, 5Hz), 8.10 (1H.s), 8.74  
(1H.dd, J=2, 5Hz)

Mass (m/e) : 244 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例27

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルチオピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン(1.1g)のクロロホルム(20ml)溶液に、m-クロロ過安息香酸(1.08g)のクロロホ

#### 実施例28

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルチオピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン(1.1g)のクロロホルム(20ml)溶液に、m-クロロ過安息香酸(2.86g)のクロロホルム(30ml)溶液を5~10°Cで0.5時間かけて加えた後、室温で4時間攪拌する。反応混合物を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、10%炭酸カリウム水溶液(50ml×2)および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1 v/v)の混合溶液で溶出する。目的物を含む画分を合せ、濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで結晶化させて1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルスルホニルピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン(0.26g)を得る。

融点 : 159-161°C

IR (Nujol) : 1620, 1540, 1530, 1510, 1415,  
1320  $\text{cm}^{-1}$

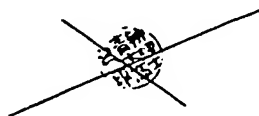
ルム溶液を0~5°Cで1時間かけて加えた後、同温で0.5時間攪拌する。反応混合物を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、10%炭酸カリウム水溶液(50ml×2)および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール(9:1 v/v)の混合溶液で溶出する。目的物を含む画分を合せ濃縮して、1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルスルフィニルピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン(0.5g)を得る。

融点 : 38-40°C

IR (液膜) : 1620, 1560, 1530, 1215,  
1070  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.60 (3H.s), 2.63 (3H.s),  
3.80 (3H.s), 6.5-6.9 (2H.m), 7.4-7.8  
(2H.m), 8.98 (1H.s)

Mass (m/e) : 286 ( $\text{M}^+$ )



NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.60 (3H.s), 2.68 (3H.s),  
3.37 (3H.s), 6.5-6.9 (2H.m), 7.4-7.7  
(2H.m), 8.91 (1H.s)

Mass (m/e) : 302 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例29

1-メチル-3-(4-メチル-2-メチルチオピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン(1.62g)の濃塩酸(20ml)溶液を1時間濃縮する。反応混合物を減圧濃縮し残渣を水(100ml)に溶解させる。水溶液を20%水酸化ナトリウム水溶液でpH7.0に調整し、生成した沈殿物を濾取する。残渣を水洗し、乾燥させて1-メチル-3-(2-ヒドロキシ-4-メチルピリミジン-5-イル)イミダゾ[1.5-a]ピリジン(1.32g)を得る。

融点 : >300°C

IR (Nujol) : 1730, 1570  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ) : 3.77 (3H.s), 3.86  
(3H.s), 7.3-7.6 (2H.m), 7.7-8.3  
(2H.m), 9.27 (1H.s)



Mass (m/e) : 240 ( $H^+$ )

特許出願人：藤沢薬品工業株式会社

代理人：弁理士 青木 高

